

## 総合分担研究報告書

平成 23,24 年度厚生科学研究費補助金（地球規模保健課題推進）研究事業  
国際標準化機構（ISO）及び国際電気標準会議（IEC）における医療機器の各種国際規格の  
策定に関する研究（H23-地球規模-指定-003）

### 分担研究課題名

ISO/TC 194/WG 9 ラウンドロビンテスト支援研究

研究分担者	松岡 厚子	国立医薬品食品衛生研究所	医療機器部長
研究協力者	新藤 智子	財団法人	食品薬品安全センター秦野研究所
	香取 輝美	財団法人	食品薬品安全センター秦野研究所
	山影 康次	財団法人	食品薬品安全センター秦野研究所
	坂口 圭介	テルモ株式会社	研究開発本部
	谷川 隆洋	テルモ株式会社	研究開発本部
	鹿糠 実香	テルモ株式会社	研究開発本部
	室田 知美	テルモ株式会社	研究開発本部
	犬飼 香織	テルモ株式会社	研究開発本部
	竹ノ内美香	テルモ株式会社	研究開発本部

#### A. 研究要旨

ISO/IEC における医療機器の標準化文書の策定に、日本として積極的に関わっていくための手法を研究するために相応しいケーススタディとして、表題の研究を取り上げた。

ISO/TC 194（医療機器の生物学的評価）/WG 9（血液適合性）は、担当文書 ISO 10993-4:2002 及び Amd 1:2006 の改正に向け、溶血性試験に関する多施設国際共同検証試験（ラウンドロビンテスト：RRT）の実施を計画した。平成 23 年度及び 24 年度の 2 年間に渡り、本研究班が支援した 2 機関が、WG 9 の Convenor Dr. Michael Wolf のとりまとめる溶血性試験プロトコルの最終化作業に参画し、サンプル選定と文書校正を完了させた（文書発行 2012 年 11 月 19 日）。また、残念ながら、RRT は予定どおりには進行せず、本研究期間内に試験材料が配布されなかったため、平成 23 年度には溶血性既知の材料を、平成 24 年度には、本研究班で開発中の陽性対照候補材料を使って、RRT の予備検討を行った。本ケーススタディから学んだ ISO/IEC 対応戦略について考察する。

#### B. 研究目的

近年の物資流通のグローバル化、また、日本の国内市場が大きいことを考えると、国内産業活性化のためには、国外で製品を販売することも積極的に視野に入れる必要がある。それを効率的に推進する手法の 1 つとして「国際標準をとる」、つまり、日本からの提案及び日本の規格を国際標準にすることがあげられる。しかしながら、医療機器分野では、あまり積極的に押し進められていない現状がある。この現状を打破するために必要な戦略を考えることを目的に、ISO/TC 194/WG 9 の活動を支援しつつ、観察することとした。

研究分担者が国内委員長を務める ISO/TC 194（医療機器の生物学的評価）の血液適合性の試験法に関する ISO 文書を策定している作業部会（WG 9）では、文書改訂とともに、掲載されている溶血性試験のラウンドロビンテスト（RRT）実施が検討され始めたところで、本研究の開始時期でもあった。そこで、実際の ISO 活動（企画、配布材料の選定、準備、試験の実施、データのとりまとめ）を観察しながら、本研究で必要としている ISO/IEC 活動を積極的に行う戦略を考案するためのケーススタディとすることとした。

## C. 研究方法

1. RRT 参加機関は、当該試験を実施するための技術、装置等設備、及び経験は有しているが、試験実施に必要な試薬、器具、動物代等は自己負担である。そこで、RRT を円滑に進めていただく一助として、試験実施に必要な消耗品費等の経済的支援を行うこととした。本研究では、RRT の進捗過程の観察から、ISO/IEC 活動を効率的、また、積極的に行うためのヒントを得、そこから戦略を考案することとした。

## 2. 倫理面への配慮

本研究では、直接実験等を実施してはいないが、支援対象となった研究では、各所属機関（財団法人ヒューマンサイエンス振興財団の動物実験実施施設認証認定番号 12-005（秦野研）及び 12-030（テルモ））の規定する動物実験指針に従い、動物に対する苦痛が最小となるよう務めた。又、動物実験倫理委員会の承認を得（承認番号：1120331A（秦野研）及び 120163（テルモ））、ヒト血液の採取に際しては、臨床研究に関する倫理指針を遵守するとともに、所属機関の研究倫理委員会に試験計画書を提出し、承認を得た（承認番号：2011- 001）。

## D. 研究結果

支援研究の概要を示す。詳細は、各年度の報告書を参照いただきたい。

プロトコルは、医療機器の溶血性試験で国際的に広く用いられている ASTM 法、NIH 法、MHLW 法（薬食機発 0301 第 20 号<sup>1)</sup>）の 3 法で構成されている。残念ながら、RRT は予定どおりには進行せず、試験材料 6 種を入手するまでには至らなかった。そこで、入手可能な材料を用いて、下記のように RRT の予備検討を行った。

平成 23 年度には、溶血性既知の材料（Pre-swollen microgranular anion exchange DE 53 (Whatman International)）を用いて、上記 3 法間で異なる血液凝固処理が溶血活性に及ぼす影響、及び血液の種差について検討した。陰性対照には生理食塩液、陽性対照には注射用水を用いた。その結果、血液凝固処理の違いは試験結果にほとんど影響はなく、血液の種差は大きく影響し、ヒトよりウサギ血液の方が高い溶血率を示すことが判明した。

平成 24 年度には、本研究班で開発中の陽性対照材料（Genapol X-080 含有 PVC シート）の性能評価を実施した。ウサギ血液でのみの実施とし、2012 年 11 月 19 日付 RRT のテストプロトコルに従い、インキュベーション時間は、ASTM 法（直接接触及び抽出液法）：3 時間、NIH 法（直接接触法）：1 時間、MHLW 法（抽出液法）：4 時間で実施した。間接接触法における抽出条件は表面積あたり 6 cm<sup>2</sup>/mL の抽出溶媒量、121 ± 2 、1 ± 0.1 時間とした。その結果、陽性対照材料は Genapol X-080 含有量依存的に溶血率が上昇し、精度管理目的の陽性対照材料の候補として、その基本性能が確認された。また本材料における溶血性の検出は、ASTM 直接接触法が最も感度良く確認できた。

## E. 考察

支援研究対象 RRT は、Convenor が当初示した予定どおりには進まず、大幅に遅れている。日本からの参加機関 2 機関も、肝心の試験材料が配布されないため RRT を実施できなかった。そこで、代わりに、入手可能な材料を用いて、RRT の予備検討を行うこととした。いずれのデータも、RRT の実施に非常に重要なデータであり、平成 23 年度の成果、血液凝固処理の違いが試験結果に及ぼす影響並びに血液の種差については、平成 24 年 4 月にサンディエゴで開催された ISO/TC 194 総会で発表し、また、今年度の成果、陽性対照候補材料の性能評価結果は、平成 25 年 4 月にパヴィアで開催される ISO/TC 194 総会で発表の予定である。

上記のように、なかなか予定どおりにすまないのも、ISO/IEC 活動の特徴といえるかもしれない。ISO/IEC には文書策定活動を含めた各種作業について、公式のタイムスケジュールが設定されているが、実際に参加してみて、必ずしもそのルールに従って運営されるだけではないことを、研究分担者も承知している。特に、WG 単位で企画される RRT には、公式のスケジュールはなく、Convenor の手腕にまかされているといっても過言ではない。参加者は、先が読めない作業にも、気長に対応しなけれ

ばならない。

予定どおりに進まない場合、日本側参加機関も、各機関の通常業務の合間に、当該 RRT を実施すべく、オーガナイザーからの予定をたよりに、業務の遣り繰りをしていると思われるが、何度も変更があると本来業務に支障が出てしまうという、短所がある。一方、長所もある。今回の RRT の進行が遅れてしまったため、日本が開発中の陽性対照候補材料も、RRT の試験材料の 1 つとして、参加 12 機関による検討に入れてもらえることが予想される。その結果、陽性対照材料としての妥当性が認められれば、日本発の材料が国際的に使用されることになる。材料製造を日本の企業が行うことになれば、国内産業の活性化にも貢献できる可能性が出てきた。

ISO/IEC 文書の策定に実際にかかわれるのは、当該製品あるいは試験法等を実際に製造、あるいは使用している関係者であるが、投票制度が示しているように 1 国 1 票の権利で決定される、つまり、国としての意見を示していることからすれば、行政担当者にも ISO/IEC 活動への理解を進めていただくことを期待する。

#### F. 結論

ISO/IEC 活動において、目に見える成果（陽性対照材料採用、Convenor 就任等）を得るには、地味でも、持続的、丁寧な活動を続けていくこと、も戦略の 1 つと考えられる。参加者には、その所属機関にとってのメリットがあるが、参加者の活動の重要性を所属機関の長にも認識していただけるよう、行政からも機会あるごとに紹介してもらい、参加者の ISO/IEC 活動への積極的な参加を促す動機付けを与えてほしいと期待する。

余談であるが、上記に示すように地道な活動を続けてきた TC 194 国内委員会であるが、この 2 月に、WG 3（動物福祉）の前 Convenor の退職に伴い、日本の委員が ISO/TC 194 議長からの依頼を受け、Convenor 候補に推薦され、投票の結果 Convenor に就任する、という朗報が舞い込んできた。これまでの、日本の地道ではあるが、持続的かつ真摯な ISO 活動への参加も、この朗報のあと押しとなったものと考えている。

#### G. 研究発表

なし。

#### H. 参考

1) 平成 24 年 3 月 1 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課 医療機器審査管理室長通知 薬食機発 0301 第 20 号「医療機器の製造販売承認申請等に必要なる生物学的安全性評価の基本的考え方について」